Ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar?

Bemerkungen zu der II. Mitteilung von Bang und Forssmann.

Von P. Ehrlich und H. Sachs in Frankfurt a. M.

Sonderdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift
No. 24, 1910.

(Verlag von J. F. Lehmann in München.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QW 504
1910
E331

Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar?

Bemerkungen zu der II. Mitteilung von Bang und Forssman.

Von P. Ehrlich und H. Sachs.

Vor einiger Zeit haben wir[1]) im einzelnen auseinandergesetzt, dass die Angriffe, welche von Bang und Forssman[2]) gegen die Seitenkettentheorie gerichtet wurden, bei kritischer Prüfung als völlig haltlos erscheinen müssen. Insbesondere konnte dabei gezeigt werden, dass die eigenen experimentellen Arbeiten der Autoren jeglicher Beweiskraft im Sinne der von ihnen vorgenommenen Deutung entbehren und dass ihren Ergebnissen wichtige, von ihnen nicht berührte, Angaben in der Literatur gegenüberstehen.

Diese Kritik hat Bang und Forssman[3]) veranlasst, unter Verwendung erneuter Literaturauszüge auf die Frage der Vereinbarkeit der Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen zurückzukommen, und da wir wiederum den Ausführungen der Autoren zahlreiche Bemerkungen nicht vorenthalten können, so dürfen wir wohl dem gleichen Leserkreis wenigstens zu den wichtigsten Punkten noch einmal einen Kommentar an die Hand geben.

Gegenüber der merkwürdigen Auffassung Bangs und Forssmans, dass die antitoxinbildenden Antigene nicht mit dem Toxin identisch zu sein brauchten, hatten wir auf den „auf allen Zweigen der Antikörperlehre bestätigten bekannten Versuch v. Dungerns, nach welchem die Antikörperbindung gleichzeitig die antigenen Funktionen aufhebt" hingewiesen. Wer die Literatur über dieses Thema kennt, den wird es nicht wenig überraschen, dass Bang und Forssman auf Grund ihres Studiums „eher einen schlagenden Beweis für die Unrichtigkeit" unserer Folgerung herausgelesen haben. Allerdings zitieren die Autoren nur 2 Arbeiten, welche sich mit der hier behandelten Frage beschäftigen; aber immerhin hätten ihnen diese beiden Arbeiten genügen müssen, um bei einiger Uebersicht über das Gesamtgebiet etwas vorsichtiger zu sein. v. Dungern[4]) hat bekanntlich gefunden,

[1]) P. Ehrlich und H. Sachs: Diese Wochenschrift, No. 49/50, 1909.

[2]) J. Bang und J. Forssman: Ebenda, No. 35, 1909.

[3]) Dieselben: Ebenda. No. 16, 1909.

[4]) v. Dungern: Diese Wochenschrift No. 20, 1900.

dass ambozeptorbeladene Blutkörperchen keine Hämolysinbildung bewirken, und Sachs[5]) konnte unter 10 Versuchen 3 mal die antigene Funktion der Erythrozyten durch die vorhergegangene Ambozeptorbindung vollkommen aufheben, in einem Falle entstand ein Serum, das sich in seiner hämolytischen Wirkung zu derjenigen des Kontrollserums wie 1: <135 verhielt, die 6 übrigen Tiere bildeten stärkere Mengen von Ambozeptoren, die aber hinter dem Ambozeptorgehalt der entsprechenden Kontrolltiere um das 5—10 fache zurückblieben. Für Bang und Forssman ist von wesentlicher Bedeutung, dass „von einer Aufhebung der antigenen Funktion in nicht weniger als 70 Proz. der Versuche keine Rede ist", und sie überlassen es uns, „durch entsprechende Hilfshypothesen diese Ergebnisse als ‚schlagende Beweise' zu deuten".

Nun, zur Deutung dieser Ergebnisse bedarf es keiner besonderen Hilfshypothesen, sondern nur einiger Kenntnis des seither vorliegenden Tatsachenmaterials über die Bindung von Ambozeptoren und ähnlichen Immunkörpern. So ist seit den Untersuchungen von Eisenberg und Volk allgemein bekannt, dass die Bindungskapazität der Zellen keine absolute ist, sondern von der Antikörpermenge abhängt. Das Freibleiben von Ambozeptoren bei der Vorbehandlung des Blutes, wie es z. B. in den Versuchen von Sachs als Kriterium gegolten hat, kann daher einen wirklichen Massstab für die vollständige Sättigung der Blutkörperchenrezeptoren mit Ambozeptoren nicht abgeben. Berücksichtigt man noch die anderen in Betracht kommenden Momente (Sprengung der Verbindung „Rezeptor-Ambozeptor" durch eine höhere Avidität der Gewebsrezeptoren — Freiwerden von Rezeptoren bei der Lyse in vivo — Vielheit der Rezeptoren und Ambozeptoren etc.), so scheint es doch, dass Bang und Forssman nicht berechtigt waren, ihre Folgerung zu ziehen und uns Scholastik vorzuwerfen. Denn unsere Auffassung geht nicht, wie sie meinen, von der Theorie aus; sie stützt sich auf Tatsachen, während jener unserer Kritiker verneinende Spekulation als ein trügerisches Fundament dient. Schliesslich wollen wir noch hinzufügen, dass analoge Untersuchungen auch von zahlreichen Autoren auf anderen Gebieten der Antikörperlehre (Bakteriolysine, Agglutinine, Antitoxine) ausgeführt wurden (Pfeiffer und Friedberger, Neisser und Lubowski, Fichera, Kretz, Rehns u. a.) und ganz entsprechende Befunde ergaben. Dass die Aufhebung der antigenen Funktion oft mehr oder weniger unvollständig gelingt, ist nach unseren obigen Ausführungen selbstverständlich, und wenn sich Bang und Forssman am Anfang ihres Aufsatzes darüber wundern, so ist das um so merkwürdiger, als sie am Ende desselben ganz genau zu wissen vermeinen, „dass die Bindung bei den Immunitätsreaktionen eine dissoziable, ganz wie die Bindung der Alkaloide ist".

Bang und Forssman wenden sich ferner gegen unsere Kritik ihrer Untersuchungen, welche die Verschiedenheit der ambozeptorbindenden und immunisierenden Substanz der roten Blutkörperchen dartun sollten. Was ihre Differenzierungsversuche mit Aether- oder Benzolextrakten[6]) anlangt, so ist es wohl kein Zufall, dass man in ihrer

---

[5]) H. Sachs: Zentr. f. Bakt., Bd. 30, 1901.

[6]) J. Bang und J. Forssman: Hofm. Beitr. z. chem. Phys. und Path., Bd. 8, S. 238, 1906.

Replik ein Eingehen auf den wesentlichen Teil unserer Ausführungen vermisst. Es kommt nämlich für eine kritische Beurteilung, wie wir schon in unserem ersten Aufsatz ausgeführt haben, eigentlich nur ein einziger Versuch in Betracht, den auch Bang und Forssman selbst als besonders beweisend bezeichnen, und zwar handelt es sich um die Analyse der in Azeton unlöslichen Fraktion einer aus Aetherextrakt gewonnenen Benzollösung. Nach Injektion von 9 ccm dieser Fraktion wurde ein Serum gewonnen, das in der Menge von 0,4 ccm nur partielle Hämolyse von 2 ccm 5 proz. Ochsenblut bewirkte, nach der 2. Injektion der gleichen Menge trat durch die gleiche Serumdosis komplette Hämolyse ein. Die Prüfung auf Ambozeptorbindung wurde mit 1 ccm der Fraktion, also mit dem 9. resp. 18. Teil der zur Immunisierung verwendeten Menge angestellt, und der, wie wir wiederholen müssen, ohne jede Kautele angestellte Versuch fiel negativ aus. Da zudem die eingetretene Hämolysnbildung als äusserst minimal bezeichnet werden muss, so muss man schon, um mit Bang und Forssman zu reden, „mit einem klippenfesten Glauben bewaffnet sein, um aus diesen Versuchen überzeugt zu werden."

Aber Bang und Forssman sind mit unserer Ansicht, dass die von ihnen erzeugten Hämolysine von minimaler Wirkung sind, unzufrieden, und über diesen Punkt, der uns bei der ganzen Sachlage nicht so wesentlich erscheint, bringen sie uns ausführliche Auseinandersetzungen. Anstatt uns aber, wie wir erwarten konnten, mitzuteilen, dass es ihnen nunmehr gelungen ist, mit den angeblich isolierten Lysinogenen hochwertige hämolytische Immunsera zu erzeugen, haben sie die Arbeiten des einen von uns (S.) bis ins Jahr 1901 zurück durchsucht und führen nun einiges, was „derselbe Sachs" einmal geschrieben hat, zu ihrer Rechtfertigung an. Wir können die Autoren noch auf folgenden Satz aufmerksam machen, den gleichfalls „derselbe Sachs" an einer der von ihnen benutzten Quellen[7]) geschrieben hat: „Bei gut wirksamen hämolytischen Immunseris, welche durch Vorbehandeln von Kaninchen mit Rinderblut gewonnen sind, soll die Ambozeptoreinheit bei Einwirkung auf Rinderblut und Zusatz von 0,1 ccm Meerschweinchenserum als Komplement höchstens 0,002—0,001 ccm betragen". Wir glauben, dass bei der hervorragenden Bedeutung, welche Bang und Forssman für ihre Untersuchungen in Anspruch nehmen, es sich verlohnt hätte, diesem Postulate wenigstens nahe zu kommen. Wenn Sie wirklich die lysinogene Substanz ohne ambozeptorbindende Qualitäten isoliert haben, so muss es ja ein Leichtes sein, durch Immunisieren mit diesem Lysinogen hämolytische Immunsera von wirklicher Dignität zu erzielen. Wenn es mit einmaliger Injektion nicht geht, so muss man eben 2 mal injizieren, und wenn das Kaninchenserum als Komplement sich nicht in dem Masse eignet, so muss man eben Meerschweinchenserum verwenden. Wenden wir uns aber noch einmal zu dem oben erörterten Versuch, so finden wir als einzige Angabe über den Hämolysierungseffekt, dass 0,4 ccm des Immunserums komplett lösen (0,2 ccm : 1 ccm 5 proz. Ochsenblut). Man kann also in diesem Falle wirklich nur von einem minimalen Hämolysierungseffekt sprechen.

Der Vorwurf, dass wir ohne Berücksichtigung der methodischen Differenzen die Versuche Bangs und Forssmans mit den-

[7]) Kraus-Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 2, 1909.

jenigen Friedbergers und Dorners verglichen hätten, ist durchaus unbegründet. Unsere Ausführungen in der ersten Mitteilung waren wesentlich durch die Ansicht Forssmanns[8]) veranlasst, dass die Steigerung des hämolytischen Effektes in ihren Versuchen im Vergleich mit der von Friedberger und Dorner erhaltenen sehr erheblich wäre. Demgegenüber musste betont werden, dass von einem derartigen Vergleich keine Rede sein kann, jedoch fügten wir hinzu: „Allerdings handelt es sich hier, entgegen den bei Bang und Forssman vorhandenen Bedingungen, um intravenöse Injektion und um Ziegenblut. Aber die Zahlenunterschiede sind trotzdem so immense, dass es sich erübrigt, hierbei näher zu verweilen." Wir zitieren diesen Satz, weil durch die Darstellung von Bang und Forssman der Eindruck erweckt werden kann, als ob wir die uns bekannten Unterschiede verschwiegen hätten.

Im übrigen aber ist es überflüssig, bei diesem Punkte länger zu verweilen, da überhaupt, wie schon erwähnt, nur ein Versuch dieses Teiles der Bang-Forssmanschen Untersuchungen als wesentlich gelten kann, und hier führte die Einverleibung des Extraktes trotz zweimaliger Injektion nur zu einer äusserst geringgradigen Hämolysinbildung[9]). Wenn die Autoren weiter auf diesem Gebiete arbeiten, so wird es sich jedenfalls empfehlen, der Herstellung hämolytischer Sera mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Denn auch die hämolytischen Immunsera, die sie zur Anstellung ihrer Bindungsversuche benutzt haben, sind von sehr geringer Wirkung, und bei den grundlegenden Schlussfolgerungen, die sie daraus abzuleiten wünschen, muss doch gerade die Verwendung hochwertiger Immunsera, wie sie sonst allgemein bei Arbeiten auf diesem Gebiete üblich ist, ratsam erscheinen, schon um störende Interferenz anderer Serumbestandteile nach Möglichkeit auszuschalten.

Wir müssen ferner noch einmal wiederholen, dass die Avidität der ev. frei in Extrakten vorhandenen Rezeptoren trotz Antikörperbildung in vivo eine zu geringe sein kann, um eine nachweisbare Ambozeptorbindung zu bewirken, während die an den Blutkörperchen sitzenden Rezeptoren reagieren. Den Vorwurf einer zu unlösbaren Widersprüchen führenden Dialektik hätten uns hierbei Bang und Forssman wohl nicht entgegenhalten können, wenn sie die in Betracht kommenden Momente hinreichend erwogen hätten. Sie weisen nämlich daraufhin, dass von dem einen von uns, „demselben Sachs", wie sie wiederum hervorzuheben belieben, an anderer Stelle angenommen wurde, „dass die als Antitoxine vorhandenen freien Rezeptoren eine grössere Avidität haben, als die noch sessilen Gewebsrezeptoren". Nun, dass die Antitoxinbildung mit einer Aviditätssteigerung einhergeht, hat man aus leicht begreiflichen Gründen von jeher angenommen, und eine Reihe von neueren Untersuchungen haben ja gerade gezeigt, dass im Laufe der Immunisierung bestimmte Antikörper (P. Th. Müller) sogar eine immer höher werdende Avidität annehmen können. Dass umgekehrt durch Extraktionsmittel die Rezeptoren eine Aviditätsverminderung erfahren, dürfte eine recht plausible Annahme sein.

---

[8]) J. Forssman: Biochem. Zeitschr., Bd. 9, S. 330, 1908.

[9]) Dei übrigen Immunisierungsversuche, in denen Ambozeptoreinheiten von höchstens 0,1—0,2 ccm, einmal 0,05 ccm, erhalten wurden, sind insofern von untergeordneter Bedeutung, als detaillierte Angaben über die Bindungsfähigkeit derselben Extrakte etc. fehlen.

In ähnlichem Lichte muss die Verteidigung der Autoren gegenüber unserer Kritik der Forssmanschen Kapselversuche erscheinen. Der bei Bang und Forssma so beliebte Ausdruck „Dialektik" würde sogar die Art ihrer Entgegnung nicht schlecht charakterisieren. Sie meinen, wir hätten von lauter vagen Möglichkeiten gesprochen, die in ihren Versuchen ein spezifisches Ambozeptorbindungsvermögen des Kapselinhaltes vorgetäuscht haben konnten. Die von uns diskutierten Möglichkeiten sind aber so naheliegend (vergl. auch v. Liebermann[10]), dass es wohl jeden Fachmann überraschen muss, wie Forssman[11]) gerade in diesem Teil der Untersuchungen jede Kontrolle, welche eine erschöpfende Beurteilung hätte ermöglichen können, fortgelassen hat. Wir müssen diesen Vorwurf noch einmal wiederholen, und „vage" kann man unsere Hinweise nur bezeichnen, wenn man das Selbstverständliche als überflüssig erscheinen lassen will. Sollen wir die Autoren noch einmal auf die Untersuchungen Cocas hinweisen? Hier dieselben Versuchsbefunde wie bei ihnen, und doch hat die Nachprüfung von Szilys gezeigt, dass die Deutung falsch war. Hier ist die Nachprüfung auf unsere Veranlassung hin erfolgt, weil es sich um eine ohne weiteres reproduzierbare klare Versuchsanordnung handelt. Die Nachprüfung der Forssmanschen Versuche lehnen wir ab, weil die Methode der Kapselversuche überhaupt jede Anforderung an eine in der modernen Versuchstechnik übliche Durchsichtigkeit der Anordnung vernachlässigt, das Ergebnis vom Zufall abhängt, der noch dazu durch notwendige Infektion des Kapselinhaltes unterstützt werden muss, und weil dem Resultat aus den zahlreichen angeführten Gründen jede Beweiskraft abzusprechen ist. Es wäre wohl aber mehr die Pflicht der Autoren gewesen, dem Leser neue kontrollierte Versuche zur Verfügung zu stellen, als sich den Anschein zu geben, unserer Kritik begegnet zu sein. Es ist übrigens ganz unwesentlich für die Beurteilung, ob „der Kapselinhalt ungefähr dasselbe Bindungsvermögen wie eine gleiche Stromaquantität hatte"; wenn aber die Autoren dies behaupten, so scheinen sie ihre eigenen Arbeiten nicht sonderlich zu kennen. Forssman schreibt nämlich an der betreffenden Stelle: „In einigen Versuchen habe ich allerdings auch gesehen, dass der Kapselinhalt noch grössere Quantitäten Ambozeptor zu fixieren vermochte, aber da es nicht wenig Mühe machte, um Kapselinhalt zu bekommen, habe ich keine Titrierungen gemacht[12]), sondern mich darauf beschränkt, die Einwirkung gegenüber dem genannten Hämolysegrad zu prüfen". Wie kann man da auch nur ungefähr von einem Vergleich des Bindungsvermögens sprechen!

Wir hatten ferner auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich bei den negativen Immunisierungsversuchen Forssmans mit dem verunreinigten Kapselinhalt um sogen. larvierte Ambozeptoren gehandelt haben könnte. Nur in diesem Sinne hatten wir von einer Fehlerquelle bei den Versuchen der Autoren gesprochen. Die Erwiderung von Bang und Forssman hierauf trifft aber vollständig ins Leere. Sie ist so unverständlich, dass wir wohl nicht fehlgehen in der Annahme, dass sie sich auf eine ganz andere Stelle unserer Arbeit bezieht, in

---

[10]) L. v. Liebermann: Biochem. Zeitschr., Bd. 11, S. 405, 1908.

[11]) J. Forssman: Biochem. Zeitschr., Bd. 9, S. 330, 1908.

[12]) Von uns gesperrt.

der wir gesagt haben, dass die Rinderblutambozeptoren des normalen Kaninchenserums im Sinne Morgenroths larviert wären. Auf diesen Satz ist aber die Erwiderung vollkommen überflüssig, da er durchaus keinen Vorwurf gegen die Methodik Bang und Forssmans enthält, sondern nur darauf hinweist, dass das Kaninchenserum trotz des Fehlens einer hämolytischen Wirkung Ambozeptoren für Rinderblut enthalten kann. Unser Hinweis auf die Möglichkeit des Vorhandenseins larvierter Ambozeptoren in den von Forssman nach Injektion mit Kapselinhalt erhaltenen Seris bleibt also in voller Gültigkeit zu Recht bestehen, und ebenso unsere Folgerung, „dass Forssman darauf verzichtet hat, die dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft entsprechenden Methoden in Anwendung zu bringen". Wiederholt müssen wir auch unserem Befremden darüber Ausdruck geben, dass Forssman in diesen Versuchen nicht die geringste Spur von Hämolysin aufgefunden hat, da es sich doch meist um die Prüfung von Kaninchenserum auf Hammelblut handelte, wobei in der Regel mehr oder weniger starke Hämolyse bereits normalerweise eintritt. Um so näher liegt daher unsere Vermutung, dass es sich um eine Larvierung von Ambozeptoren gehandelt hat.

Wir müssen nun auch noch einmal auf die Versuche von Bang und Forssman über das Bindungsvermögen der Stromata zurückkommen. Hier hat sich die Sachlage etwas verändert. Wir hatten aus der Forssmanschen Arbeit geschlossen, dass er eine direkte Absorption der Komplemente durch Stromata entdeckt zu haben glaubte; darin haben wir uns nach den inzwischen erfolgten Erklärungen Forssmans in der Tat geirrt. Wie nahe dieser Irrtum aber lag, ergibt sich daraus, dass Muir[13]) in einer sich besonders mit diesem Punkt beschäftigenden Arbeit genau das gleiche wie wir aus den Forssmanschen Ausführungen herausgelesen hatte, und Forssman[14]) selbst hat in seiner Erwiderung Muir gegenüber zugeben müssen, dass die wesentliche Schlussfolgerung unrichtig formuliert war.

Auffällig muss aber auch an dieser Stelle erscheinen, wie Bang und Forssman wiederum auf einen Punkt in hinreichender Ausführlichkeit eingehen, ohne das Wesentliche zu berühren. Wir hatten nämlich darauf aufmerksam gemacht, dass die Nachprüfung des Ambozeptorbindungsvermögens der erhitzten Stromata von seiten Muirs zu dem direkt entgegengesetzten Ergebnis geführt hat. Muir hat nicht allein gezeigt, dass mit der Komplementbindungsmethode Rezeptoren nachgewiesen werden können, sondern ist auch mit der direkten Methode der Ambozeptorbindung zu dem Resultat gelangt, dass Rezeptoren in den 40 Minuten auf 100° erhitzten Blutkörperchenstromata vorhanden sind. Dieser Feststellung — das erscheint uns bemerkenswert — ist weder in der Erwiderung an Muir von Forssman, noch in der Arbeit beider Autoren, die sich mit unserer Kritik beschäftigt, begegnet worden, und wir haben daher auch diesen Teil unserer Kritik, abgesehen von der Feststellung unserer missverständlichen Auffassung in der Frage der Komplementabsorption durch Stromata, nicht zu verändern.

---

[13]) R. Muir: Biochem. Zeitschr., Bd. 21, S. 510, 1909.
[14]) J. Forssman: Biochem. Zeitschr., Bd. 23, S. 146, 1909.

Auf die Frage, ob Komplemente an die Stromata durch Vermittlung auch anderer Immunstoffe als der hämolytischen Ambozeptoren gebunden werden, beabsichtigen wir hier nicht näher einzugehen, wenn uns auch die Versuche Forssmans eine erschöpfende Beurteilung nicht zuzulassen scheinen.

Bezüglich der von uns nicht für erwiesen betrachteten Lipoidnatur des Lysinogens befinden wir uns in Uebereinstimmung mit Takaki sowie Dautwitz und Landsteiner, so dass es wohl überflüssig ist, hierauf noch einmal zurückzukommen.

Was nun diejenigen Teile der Bang-Forssmanschen Ausführungen anbetrifft, welche sich auf Literaturstudien stützen, so haben wir zu unserer Freude gesehen, dass die zahlreichen Anregungen, die wir in unserer ersten Mitteilung gaben, nicht ohne Erfolg geblieben sind. Mit den Versuchen Brucks[15]) sind die Autoren nicht einverstanden; sie meinen, dass es sich um Versuchsfehler handelt. Demgegenüber muss es merkwürdig erscheinen, dass innerhalb der einzelnen gleichzeitig angesetzten Versuchsreihen Brucks die Versuchsfehler immer in dem Sinne stattgefunden haben, dass das Resultat dem auf Grund der Theorie zu erwartenden entsprach. Im übrigen aber brauchen wir, wie wir schon früher erwähnten, auf diese Versuchsbefunde keinen besonderen Wert zu legen, da ein besonderes Reizmoment (Ictus immunisatorius, Bindungsreiz etc.) für die Antikörperbildung ausser der spezifischen Bindung allgemein angenommen wird.

Was die Arbeit Takakis[16]) anlangt, so meinen nunmehr Bang und Forssman, dass sie „bei dieser Kritik wegen Missverständnisses die Bedeutung von Takakis Arbeit für diese Fragen übertrieben haben". Das ist eine milde Umschreibung für die Tatsache, dass Bang und Forssman in ihrer I. Mitteilung in den wesentlichen Punkten das Gegenteil von dem angaben, was Takaki geschrieben hatte.

Aus der Arbeit von Marie und Tiffeneau[17]), deren Kenntnis Bang und Forssman uns erst verdanken, führen sie einen Versuch an, welcher zeigt, dass die Gehirnsubstanz durch ½ stündiges Erhitzen auf 56° in ihrem Entgiftungsvermögen geschädigt wird, während das Antitoxin doch resistent ist. Es muss aber besonders darauf hingewiesen werden, dass es überhaupt nicht angängig ist, aus dem verschiedenen Verhalten von gelöstem Antitoxin und Hirnsubstanz gegenüber gewissen Eingriffen Schlüsse zu ziehen. Einmal ist von vorneherein nicht zu erwarten, dass bei einer Identität die gelösten Antitoxine sich chemischen und physikalischen Eingriffen gegenüber genau so verhalten, wie die sessilen Rezeptoren. Dann ist ja aber von uns gar nicht bestritten worden, dass die Gehirnsubstanz in unspezifischer Weise Tetanustoxin binden kann. Wir behaupteten nur und behaupten es auch heute, dass ein Beweis dafür, dass ausserdem das Gehirn, und vornehmlich die graue Hirnsubstanz, toxinbindende Rezeptoren im Sinne der Wassermannschen Deutung nicht enthält, bisher nicht

[15]) C. Bruck: Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 48, S. 113, 1904.

[16]) K. Takaki: Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 11, S. 288, 1908.

[17]) A. Marie und M. Tiffeneau: Ann. Pasteur, T. 22, S. 289, 1908.

erbracht ist. Wir haben ausserdem in der I. Mitteilung schon darauf hingewiesen, dass für das Prinzip der Wassermannschen Deutung heute die Heranziehung des Wassermann-Takakischen Versuchs gar nicht mehr erforderlich ist, dass vielmehr ein grosses Beweismaterial dafür vorliegt, dass Antitoxine und Zellrezeptoren gleichsinnig wirken. Wenn die Autoren über unsere Ausführungen über die Arbeiten von Marie und Tiffeneau und Landsteiner und Raubitschek[18]) ohne Begründung den richtenden Satz aussprechen zu müssen glauben, „wir erlauben uns die entgegengesetzte Auffassung zu haben", so empfehlen wir ihnen vielleicht auch Landsteiner in der für sie wichtigsten Frage zu folgen, der, wie wir schon in der ersten Mitteilung bemerkt haben, bei der Besprechung ihrer Arbeit zu dem Schluss gelangte:

„Die Ansicht, dass Antikörper nur auf ihre Antigene oder mit diesen chemisch nahe verwandten Substanzen einwirken, ist aber abgesehen von jeder Hypothese durch so viele Tatsachen belegt und das Gegenteil wäre so merkwürdig, dass man eine scheinbare Ausnahme von diesem Prinzip zunächst auf irgend eine andere Weise zu erklären versuchen sollte."

Die Beachtung dieses Satzes, der das von Bang und Forssman angegriffene Grundprinzip der Seitenkettentheorie anerkennt, kann auch den Autoren empfohlen werden. Wir haben in unserer I. Mitteilung das von Bang und Forssman in dieser Richtung beigebrachte Versuchsmaterial in diesem Sinne kritisch geprüft und sind zu dem Schluss gelangt, dass der wesentliche Teil ihrer Untersuchungen so wenig kontrolliert ist, dass sie völlig unzureichend für theoretische Schlussfolgerungen erscheinen müssen. So divergieren zahlreiche Arbeiten, welche sich vor und nach Bang und Forssman mit den entsprechenden Problemen beschäftigt haben, in ihren Konsequenzen sehr wesentlich von denjenigen der Autoren, und wenn Bang und Forssman nunmehr dem Leser mitteilen, „dass die ausführlichen Nachprüfungen von Dautwitz und Landsteiner, sowie von Takaki Punkt für Punkt unsere Ergebnisse bestätigen mussten," so ist das schon aus dem Grunde unrichtig, weil sich die genannten Arbeiten nur mit einem kleineren Teil des von Bang und Forssman vorgebrachten experimentellen Materials beschäftigen, dazu noch gerade mit demjenigen, dessen Kritik von unserer Seite Einwände erkennen liess, die sich, wie Bang und Forssman selbst sagten, „selbstverständlich weder direkt beweisen noch widerlegen lassen".

Man hätte nun erwarten sollen, dass die Autoren auf die von uns begründeten Fehler und Unterlassungen, welche ihrer Methodik anhafteten, näher eingehen oder unsere Einwendungen durch neueres Versuchsmaterial zu entkräften suchen. Statt dessen wollen sie dem Leser beweisen, dass uns die Qualifikation zu einer derartigen Kritik fehlte, mit dem Hinweis auf die „kritiklosen Arbeiten über das Kobralezithid von Kyes und Kyes und Sachs unter persönlicher Leitung von Ehrlich". Nun, für denjenigen, der die Literatur über Schlangengifthämolyse kennt, wird es überflüssig sein, die Bedeutung der genann-

---

[18]) K. Landsteiner und H. Raubitschek: Biochem. Zeitschrift, Bd. 15, S. 38, 1909.

ten Arbeiten hervorzuheben. Da wir aber glauben, dass nicht alle Leser dieser Wochenschrift über dieses Gebiet hinreichend orientiert sind, so möchten wir doch nicht verfehlen, einige erklärende Zusätze hinzuzufügen. Wenn zunächst Bang und Forssman v. Dungern und Coca als Helfershelfer anrufen, so müssen wir erklären, dass v. Dungern und Coca[19]) es abgelehnt haben, sich an den Anschauungen Bangs über das Kobragifthämolysin zu beteiligen. Die Autoren müssen sich also zur Begründung ihres Urteils mit sich selbst begnügen.

Sachlich ist folgendes zu bemerken: Der vorher vollkommen unklare Wirkungsmechanismus der Schlangengifthämolysine ist im Anschluss an die Untersuchungen von Flexner und Noguchi, sowie von Calmette durch die Arbeiten aus dem hiesigen Institut in ungeahnter und neuartiger Weise aufgeklärt worden. Die im hiesigen Institut ausgeführten Untersuchungen haben überaus befruchtend gewirkt und ein neues Gebiet biologischer Forschung erschlossen. Gegenüber andersartigen Deutungen, dass es sich bei den Beziehungen zwischen Kobragift und Lezithin um reversible Prozesse oder Absorptionserscheinungen handelt, ist von Kyes auf Grund langwieriger und äusserst mühseliger Versuche der Nachweis erbracht worden, dass chemische Prozesse vorliegen, indem mit Sicherheit der Nachweis geführt werden konnte, dass in dem aus dem Zusammenwirken von Kobragift und Lezithin entstandenen Kobralezithid Lezithin nicht mehr als solches vorhanden ist. Irrtümlich war lediglich die Auffassung von Kyes, dass das fertige Kobralezithid noch Bestandteile des Kobragiftes enthält. Diese Auffassung stützte sich auf die vermeintlich gelungene Erzeugung von besonderen Antikörpern bei der Vorbehandlung von Tieren mit dem Kobralezithid. Demgegenüber haben v. Dungern und Coca[20]) gezeigt, dass diese Antikörper durch Beimengung von nativem Kobragift vorgetäuscht werden können. Wir erkennen diese Befunde als richtig an. In einer im Druck befindlichen Arbeit von Herrn Dr. Manwaring aus dem hiesigen Institut wird gezeigt, dass die nach dem neueren von Kyes ausgearbeiteten Verfahren dargestellten reinen Lezithidpräparate Kobragiftbestandteile nicht mehr enthalten, und dass die Deutung v. Dungerns und Cocas der Kyesschen Immunisierungsversuche bestätigt werden konnte. Wir verweisen auf die genannte, demnächst erscheinende Arbeit und resümieren hier, dass wir die frühere Auffassung lediglich in dem schon von Lüdecke geäusserten Sinne dahn zu modifizieren haben, dass das Kobralezithid einen Bestandteil des Kobragiftes nicht enthält, sondern einen Abkömmling des Lezithins darstellt, und zwar, wie sich auf Grund der Elementaranalyse ergibt, ein Monofettsäurelezithin, das durch fermentative Wirkung des Kobragiftes entsteht. In allen anderen wesentlichen Punkten bleiben die umfangreichen Untersuchungen über das Schlangengift aus dem hiesigen Institut zu Recht bestehen, und es muss fast als eine Spekulation auf die Unkenntnis der Materie erscheinen, wenn man diese immerhin grundlegenden Untersuchungen

---

[19]) v. Dungern und Coca: Biochem. Zeitschr., Bd. 12, S. 407, 1908.

[20]) v. Dungern und Coca: Diese Wochenschrift 1907.

vor einem grösseren Leserkreis mit dem Worte „kritiklos“ zu erledigen sucht.

Auf die eigenen Arbeiten Bangs über Schlangengifthämolyse beabsichtigen wir nicht, an dieser Stelle näher einzugehen. Nur soviel wollen wir heute sagen, dass die Schlussfolgerungen Bangs, soweit sie die Lezithidbildung betreffen, wie das auch schon v. Dungern und Coca ausgeführt haben, falsch sind. Es resultiert hier ebenso wie bei der Kritik der Seitenkettentheorie eine völlige Negation, die schliesslich in der aller experimentellen Erfahrung widersprechenden Schlussfolgerung gipfelt, dass eine Einwirkung des Kobragifts auf das Lezithin überhaupt nicht stattfindet, dass ein Lezithid überhaupt nicht existiert.

Wir glauben damit die wesentlichsten Punkte der Entgegnung von Bang und Forssman erörtert zu haben und müssen unsere schon früher gezogenen Schlussfolgerungen demnach aufrecht erhalten. Die experimentellen Untersuchungen der Autoren erscheinen uns nach wie vor als völlig unzureichend und die von ihnen gezogenen Konsequenzen als haltlos.

Redakteur:
Dr. Bernhard Spatz
Arnulfstrasse 26.

Verlag:
J. F. Lehmann
Paul Heyse-Strasse 26.

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE.

Herausgegeben von

O. v. Angerer, Ch. Bäumler, H. Curschmann, O. Eversbusch, H. Helferich, L. v. Krehl, W. v. Leube, G. v. Merkel, J. v. Michel, Fr. Moritz, Fr. v. Müller, F. Penzoldt, B. Spatz, F. v. Winckel.

Die Münchener medizinische Wochenschrift bietet, unterstützt durch hervorragende Mitarbeiter, eine vollständige Uebersicht über die Leistungen und Fortschritte der gesamten Medizin, sowie über alle die Interessen des ärztlichen Standes berührenden Fragen. Sie ist

das grösste und verbreitetste medizinisch-wissenschaftliche Blatt deutscher Sprache.

Sie bringt: **Originalarbeiten** aus allen Gebieten der Medizin. Zahlreiche hervorragende Aerzte, Universitäts-Institute, Kliniken, Krankenhäuser etc. unterstützen die Münch. med. Wochenschr. durch ihre Beiträge.

Referate und Bücherbesprechungen. Unter dieser Rubrik bringt die Münch. med. Wochenschr. zusammenfassende Referate über aktuelle wissenschaftliche Fragen, sowie Besprechungen wichtiger Einzelarbeiten und neuer Erscheinungen auf dem Büchermarkte. Unter der Rubrik „**Neueste Journalliteratur**" gibt die Münch. med. Wochenschr. allwöchentlich kurze Inhaltsangaben der jeweils neuesten Hefte fast der gesamten deutschen Journalliteratur. So werden sofort nach ihrem Erscheinen regelmässig referiert:

Deutsches Archiv für klin. Medizin. — Zeitschrift für klin. Medizin. — Zentralblatt für innere Medizin. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. — Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. — Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. — Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. — Klinisches Jahrbuch. — Archiv für klin. Chirurgie. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. — Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. — Zentralblatt für Chirurgie. — Zeitschrift für orthopädische Chirurgie. — Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie. — Archiv für Gynäkologie. — Zeitschrift für Gynäkologie. — Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. — Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. — Zeitschrift für gyn. Urologie. — Zentralblatt für Gynäkologie. — Gynäkologische Rundschau. — Archiv für Kinderheilkunde. — Monatsschrift für Kinderheilkunde. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. — Archiv für Verdauungskrankheiten. — Deutsche Zeitschrift für Nervenkrankheiten. — Archiv für Psychiatrie. — Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. — Virchows Archiv. — Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie. — Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. — Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. — Archiv für Hygiene. — Zeitschrift für Hygiene. — Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte. — Soziale Medizin und Hygiene. — Monatsschrift f. d. physikal. diätetisch. Heilmethoden. — Berliner klin. Wochenschrift. — Deutsche medizinische Wochenschrift. — Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. — Wiener klin. Wochenschrift.

Die Literatur der medizinischen **Spezialfächer** wird ca. vierteljährlich, die **ausländische** in monatlich erscheinenden Uebersichten unter Zusammenfassung der praktisch wichtigsten Erscheinungen, referiert. Die hier besprochene Rubrik bietet einen Ueberblick über die medizinische Journalliteratur, wie er in gleicher Ausdehnung von keiner anderen Zeitschrift gegeben wird; sie ersetzt dem prakt. Arzt ein reich ausgestattetes Lesezimmer; sie hat sich daher auch von ihrer Begründung an grossen Beifalls seitens der Leser erfreut.

Berichte über ärztliche Kongresse und Vereine. Die Münch. med. Wochenschr. bringt die offiziellen Protokolle sowie regelmässige Originalberichte über die hervorragendsten med. Gesellschaften Deutschlands; ferner über die Naturforscher-Versammlungen, über die Kongresse für innere Medizin, für Chirurgie, für Gynäkologie etc. etc. In gleicher Weise wird über die Verhandlungen der bedeutendsten ausländischen gelehrten Gesellschaften berichtet.

Kleinere Mitteilungen verschiedenen Inhalts, **therapeutische und tagesgeschichtliche Notizen**, Hochschulnachrichten, Personalnachrichten, Amtliche Erlasse, Gesetze und Verordnungen etc. vervollständigen den Inhalt des Blattes.

Die der Münch. med. Wochenschr. beigegebene Gratis-Beilage „**Galerie hervorragender Aerzte und Naturforscher**" bringt bei gegebener Gelegenheit, wie Jubiläen, Todesfällen, die Porträts besonders verdienter Männer in sorgfältig ausgeführten Kunstblättern. Bisher sind 257 Porträts erschienen.

Bezugsbedingungen: Die Münchener med. Wochenschrift kostet im Vierteljahr in Deutschland direkt vom Verlag sowie bei allen Postanstalten und Buchhandlungen Mk. 6.—, nach dem Auslande Mk. 8.—, nach Oesterreich-Ungarn und Luxemburg Mk. 7.—. Billiger und zu empfehlen ist der Bezug durch die Postämter in Belgien (Frk. 8.08), Dänemark (Kr. 6.07), Italien (Lire 8.68), Luxemburg (Mk. 6.52), Niederlande (Fl. 4.15), Norwegen (Kr. 5.93), Oesterreich-Ungarn (Kr. 7.32), Rumänien (Frk. 9.—), Russland: in Städten mit Zeitungspostämtern Rubel 2.85, bei den übrigen Postanstalten ohne Zustellgeb. Rubel 3.05, Schweden (Kr. 5.95), Schweiz (Frk. 8.05).

J. F. Lehmanns Verlag, München, Paul Heyse-Strasse 26.

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei A.G., München.